

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

09/601653
PCT/JP 99/00541

日本国特許庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

08.02.99 5

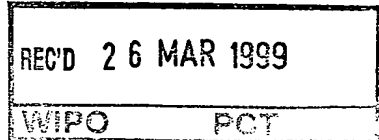
MSA

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1998年 2月 6日



出願番号
Application Number:

平成10年特許願第026257号

出願人
Applicant (s):

明治製菓株式会社

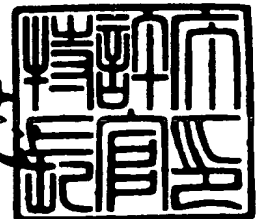
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年 3月12日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

伴佐山 建志



出証番号 出証特平11-3013017

【書類名】 特許願

【整理番号】 PM1442

【提出日】 平成10年 2月 6日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A01N43/40

【発明の名称】 新規抗真菌化合物とその製法

【請求項の数】 9

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県小田原市栢山 7 8 8 番地 明治製菓株式会社
薬品技術研究所内

【氏名】 阪中 治

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県小田原市栢山 7 8 8 番地 明治製菓株式会社
薬品技術研究所内

【氏名】 三友 宏一

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県小田原市栢山 7 8 8 番地 明治製菓株式会社
薬品技術研究所内

【氏名】 田村 隆由

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県小田原市栢山 7 8 8 番地 明治製菓株式会社
薬品技術研究所内

【氏名】 村井 安

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県小田原市栢山 7 8 8 番地 明治製菓株式会社
薬品技術研究所内

【氏名】 飯沼 勝春

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式

会社 薬品総合研究所内

【氏名】 寺岡 豪

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町7-6-0番地 明治製菓株式

会社 薬品総合研究所内

【氏名】 葛原 喜久子

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町7-6-0番地 明治製菓株式

会社 薬品総合研究所内

【氏名】 御子柴 春樹

【発明者】

【住所又は居所】 大阪市住吉区杉本 3-3-138 大阪市立大学 理

学部内

【氏名】 谷口 誠

【特許出願人】

【識別番号】 000006091

【氏名又は名称】 明治製菓株式会社

【代表者】 北里 一郎

【電話番号】 03-3273-3357

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008305

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

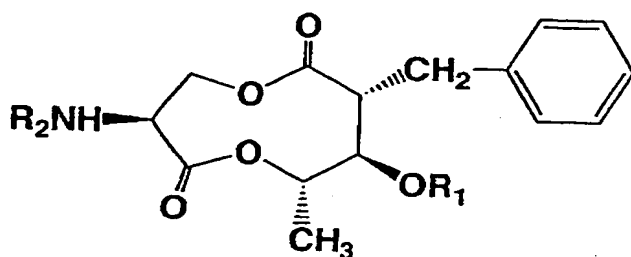
【書類名】明細書

【発明の名称】新規抗真菌化合物とその製法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 次の一般式 (1)

【化 1】



(1)

〔式中、 R_1 はイソブチリル基、チグロイル基、イソバレリル基又は 2-メチルブチリル基を示し、 R_2 は水素、芳香族カルボン酸残基（ただし、3-ヒドロキシピコリン酸残基と 3-ヒドロキシ-4-メトキシピコリン酸残基は除く）又はアミノ保護基を示す〕

で表される化合物又はその塩。

【請求項 2】 R_2 が、置換基を有してもよい安息香酸残基、置換基を有してもよいピコリン酸残基（ただし、3-ヒドロキシピコリン酸残基と 3-ヒドロキシ-4-メトキシピコリン酸残基は除く）、置換基を有してもよいニコチン酸残基、置換基を有してもよい 4-キノリンカルボン酸残基、置換基を有してもよい 5-ピリミジンカルボン酸残基、置換基を有してもよい 2-キノキサリンカルボン酸残基の何れかである請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 3】 R_2 が、置換基を有してもよい 2-ヒドロキシ安息香酸残基、置換基を有してもよい 3-ヒドロキシピコリン酸残基（ただし、3-ヒドロキシピコリン酸残基と 3-ヒドロキシ-4-メトキシピコリン酸残基は除く）、置換基を有してもよい 2-ヒドロキシニコチン酸残基、置換基を有してもよい 3-ヒドロキシ-4-キノリンカルボン酸残基、置換基を有してもよい 4-ヒドロキシ-5-

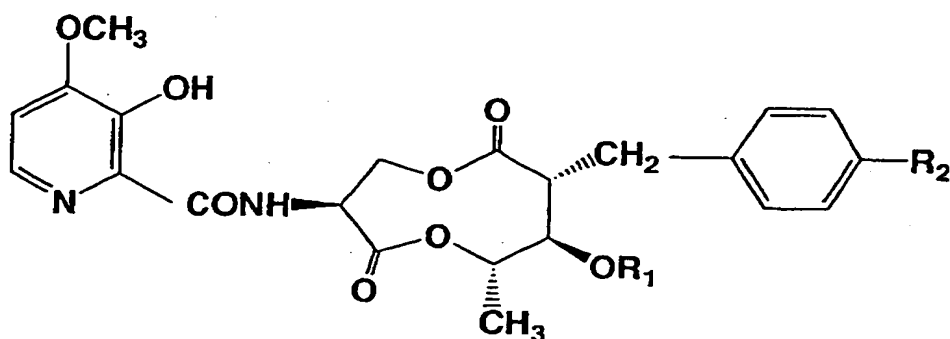
ーピリミジンカルボン酸残基、置換基を有してもよい3-ヒドロキシ-2-キノキサリンカルボン酸残基の何れかである請求項1に記載の化合物又はその塩。

【請求項4】 R_2 が3-アシルオキシ-4-メトキシピコリニル基である請求項1に記載の化合物。

【請求項5】 R_2 が3-アセトキシ-4-メトキシピコリニル基である請求項1に記載の化合物。

【請求項6】 次の一般式(2)

【化2】



(2)

(式中、 R_1 はイソブチリル基、チグロイル基、イソバレリル基又は2-メチルブチリル基を示し、 R_2 はニトロ基、アミノ基、アシルアミノ基又はN, N-ジアルキルアミノ基を示す) で表される化合物又はその塩。

【請求項7】 R_2 がホルミルアミノ基又はN, N-ジメチルアミノ基である請求項6に記載の化合物又はその塩。

【請求項8】 請求項1から請求項7の何れかに記載の化合物又はその塩を有効成分とする抗真菌剤。

【請求項9】 発酵生産物UK-2をクロル化剤、次いで低級アルコールで処理することにより、 R_2 が水素である請求項1に記載の化合物を製造する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は抗真菌活性を有する新規な化合物、その製造法及びその用途に関する。

【0002】

【従来の技術】

酵母及び糸状菌は真核生物であり、原核生物である細菌に対して真菌と称されている。これらの真菌のうち、ある種のものはヒトや動物に対して病原性を示し、真菌感染症の起因菌とされている。これら真菌の病原性は概ね弱いものであるが、抵抗力の低下した状態の患者には、重篤な症状を来すことがあり、その治療に有用な新規薬剤の開発が期待されている。

【0003】

また、ある種の真菌は植物病原菌として知られており、植物病防御の面でも、新たな農園芸用防カビ剤の開発が待たれている。更に、最近の住宅事情を反映した結露などによる住宅への糸状菌の侵入は、ヒトにアレルギーなどの症状をもたらす結果となり、これに対する有効な対策としての新規防カビ剤の開発も待たれている。

【0004】

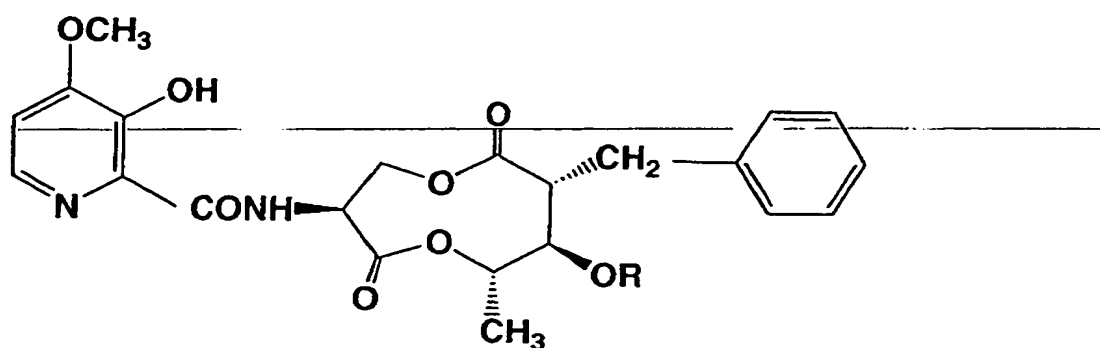
従来、これらの問題点を克服すべく、種々の抗真菌剤が開発されており、一定の成果が得られてはいるが、更に高い有効性かつ安全性を有する抗真菌剤の開発が大きな課題となっている。

【0005】

一方、ストレプトバーティシリウムに属する菌株 (Streptoverticillium sp.S AM2084, 工業技術院生命工学技術研究所受託番号FERM P-14154) の培養液及び培養菌体から得られた抗真菌性抗生物質UK-2は、下記一般式(3)

【0006】

【化 3】



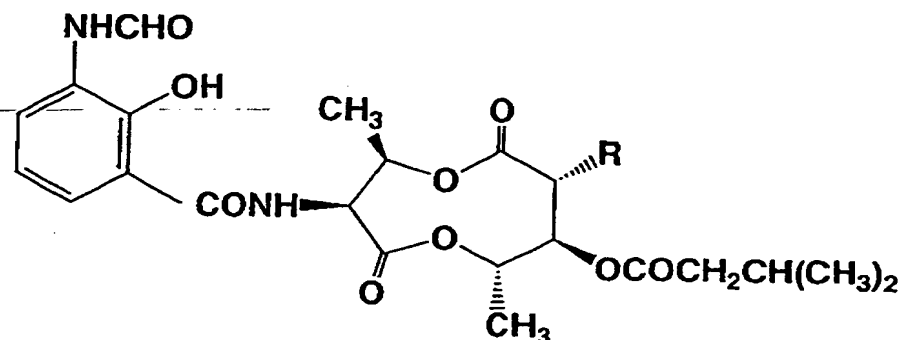
【0007】

(式中、Rは直鎖若しくは分岐の飽和脂肪族炭化水素基又は直鎖若しくは分岐の不飽和脂肪族炭化水素基を表す)

で示される化合物であるが、同じく9員環ジラクトン構造を有するアンチマイシン類に比較して、カンジダなどの酵母やアスペルギルス、ペニシリウム、ムコール、クラドスポリウム、リゾプス、スクレロチナ、トリコデルマなどの糸状菌を含む真菌に対して、同等以上の強い抗菌活性を有するにもかかわらず、P388などの培養細胞に対する細胞障害性がアンチマイシン類に比較して遥かに低くその有用性が期待されている。

【0008】

【化 4】



Antimycin A

$R = -(CH_2)_5CH_3$

Antimycin A₃

$R = -(CH_2)_3CH_3$

【0009】

上記したUK-2は、UK-2A、UK-2B、UK-2C、UK-2Dなどの類縁体群からなり、それぞれはクマトグラム的に分離精製が可能であることが知られている（特開平7-233165、The Journal of Antibiotics, 49, 639, (1996)、同, 49, 1226, (1996)）。

UK-2化合物は、その後の研究によりいもち病菌に極めて強い活性を有していることが明らかとなり、農園芸用抗真菌剤としてもその有用性が大きく期待されている。

【0010】

しかし、UK-2を有効成分として含むいもち病防除剤は温室内におけるポット試験では高い効果を有するものの圃場レベルではその効果が反映されず、その改善が求められていた。

【0011】

【発明が解決しようとしている課題】

高い抗真菌活性と安全性とを有する物質を得ることが、本発明の解決すべき最大の課題である。真菌による種々の病気は人間や動物の健康並びに農業に対し甚大な被害を与えており、真菌に対し有用な化合物、それら化合物を有効成分とす

る抗真菌剤、及びそれら化合物の有利な製造法を見出すことは常に求められている課題である。

【0012】

更に、本発明者らは、発酵生産物であるUK-2は前記したように強い抗真菌活性を有しているにもかかわらず温室内における効果が圃場レベルでは反映されないのは光に対する安定性が不足していることが原因であるとの推測を行った。

本発明者らは、以上のような点に着目し、化学合成的手段を用いることによりUK-2化合物を出発原料とする新規誘導体を造出すべく研究を開始した。

【0013】

【課題を解決するための手段】

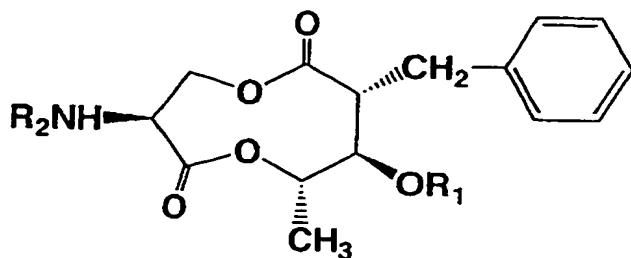
本発明者らは前記のごとく、発酵生産物であるUK-2をリード化合物とし、化学合成の手法を用いて、より強力な抗真菌活性を有する新規誘導体の探索研究に取り組んできた。その結果、新たに優れた真菌活性を有するいくつかの新規誘導体を見出すとともに、それら誘導体を合成するのに有用な製造方法を提供することに成功し本発明を完成した。更に、本発明はそれら化合物を有効成分とする新規抗真菌剤としての用途を提供するものである。

【0014】

すなわち、本発明によると、次の一般式(1)

【0015】

【化5】



(1)

【0016】

[式中、 R_1 はイソブチリル基、チグロイル基、イソバレリル基又は2-メチルブチリル基を示し、 R_2 は水素、芳香族カルボン酸残基（ただし、3-ヒドロキシピコリン酸残基と3-ヒドロキシ-4-メトキシピコリン酸残基は除く）又はアミノ保護基を示す]

で表される化合物又はその塩が提供される。

【0017】

上記一般式（1）において、芳香族カルボン酸残基とは、特に限定されないが、好ましくは置換基を有してもよい安息香酸残基、置換基を有してもよいピコリン酸残基（但し、3-ヒドロキシピコリン酸残基と3-ヒドロキシ-4-メトキシピコリン酸残基を除く）、置換基を有してもよいニコチン酸残基、置換基を有してもよい4-キノリンカルボン酸残基、置換基を有してもよい5-ピリミジンカルボン酸残基、置換基を有してもよい2-キノキサリンカルボン酸残基を示し、更に好ましくは置換基を有してもよい2-ヒドロキシ安息香酸残基、置換基を有してもよい3-ヒドロキシピコリン酸残基（ただし、3-ヒドロキシ-4-メトキシピコリン酸残基を除く）、置換基を有してもよい2-ヒドロキシニコチン酸残基、置換基を有してもよい3-ヒドロキシ-4-キノリンカルボン酸残基、置換基を有してもよい4-ヒドロキシ-5-ピリミジンカルボン酸残基、置換基を有してもよい3-ヒドロキシ-2-キノキサリンカルボン酸残基、3-アシルオキシ-4-メトキシピコリン酸残基、3-アセトキシ-4-メトキシピコリン酸残基を示す。

【0018】

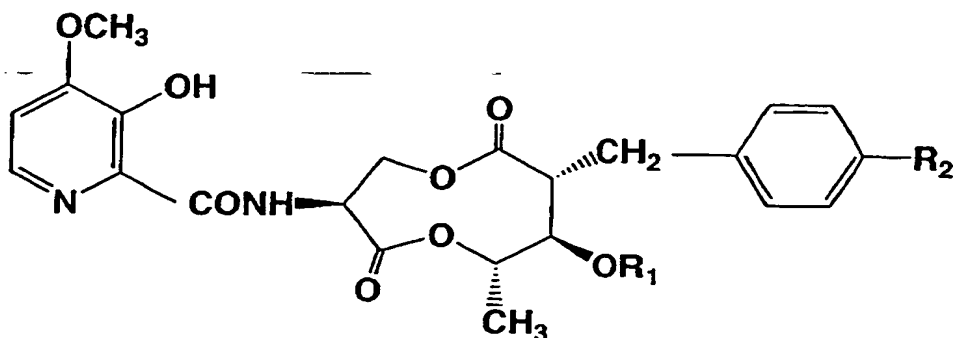
同様に上記一般式（1）において、アミノ保護基とは、通常のアミノ保護基のうち、還元条件又は酸処理により除去脱離が可能な保護基であれば特に限定されないが、好ましくはベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、t-ブチルオキシカルボニル基を示し、更に好ましくはベンジルオキシカルボニル基を示す。

【0019】

また、本発明によると、次の一般式（2）

【0020】

【化 6】



(2)

【0021】

(式中、 R_1 はイソブチリル基、チグロイル基、イソバレリル基又は2-メチルブチリル基を示し、 R_2 はニトロ基、アミノ基、アシルアミノ基又はN, N-ジアルキルアミノ基を示す。)

で表される化合物又はその塩が提供される。

【0022】

上記一般式(2)において、アシルアミノ基のアシルとは例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基などの脂肪属カルボン酸残基やベンゾイル基、p-メトキシベンゾイル基、p-ニトロベンゾイル基などの芳香属カルボン酸残基を示し、N, N-ジアルキルアミノ基のアルキルとはメチル基、エチル基などのアルキル基を示すが特にこれらに限定されることはない。アシルアミノ基のなかではホルミル基が好ましく、またN, N-ジアルキルアミノ基のなかではN, N-ジメチルアミノ基が好ましい。

【0023】

更に、本発明によると、一般式(1)及び(2)の化合物又はその塩は抗真菌活性を有しており、それらを有効成分とする抗真菌剤を提供することができる。

【0024】

【発明の実施の形態】

本発明者らは、前記したような大きな特長を有するUK-2を出発物質として、更に有用性の高い新規誘導体の造出を目指して以下のような検討を重ねた結果、本発明を完成した。

【0025】

(1) UK-2のカルボン酸アミド結合の化学的切断法

UK-2は9員環ラクトン部分と置換ピリジン環部分がカルボン酸アミド結合を介して結合する形をとっている。本発明者らは、このカルボン酸アミド結合を化学的に切断して、アミノ基を有する9員環ラクトンを得ることに成功した。このアミノ化合物はUK-2関連誘導体を造出するうえでの重要中間体となり得るものである。更に本発明者らは、このアミノ化合物にUK-2とは異なる芳香族カルボン酸を縮合させ、抗真菌剤として有用な新規化合物を製造することに成功した。

【0026】

カルボン酸アミド結合を化学的に切断する方法としては、酸やアルカリによる加水分解が一般的だが、この方法は高濃度の酸やアルカリとともに高い温度で長時間処理する必要がある、反応部位以外が酸やアルカリに安定である化合物にしか適用できない。UK-2は9員環ラクトン構造を含め、3つのカルボン酸エステル結合を持つため、このような加水分解条件によって容易にそれらの結合が分解を受けてしまう。

【0027】

このように非常に感受性の高い官能基を有する化合物中のカルボン酸アミド結合を他の部分を損なわずに切断するための化学試薬として、トリメチルオキシニウムテトラフルオロボレート $(\text{CH}_3)_3\text{OBF}_4$ がよく利用される(Tetrahedron Letters, 1549, (1967))。本発明者らも、先ずこの方法をUK-2に適用したが、反応はほとんど進行せず、若干の分解生成物を除いては、出発物質のUK-2を回収するに終わった。

【0028】

一方、酸及びアルカリで非常に加水分解を受けやすい β （ベータ）-ラクタム環をもつペニシリン類やセファロスポリン類のそれぞれの6位及び7位カルボン酸アミド結合を切断する方法としてイミノクロリドを経由するイミノエーテル化

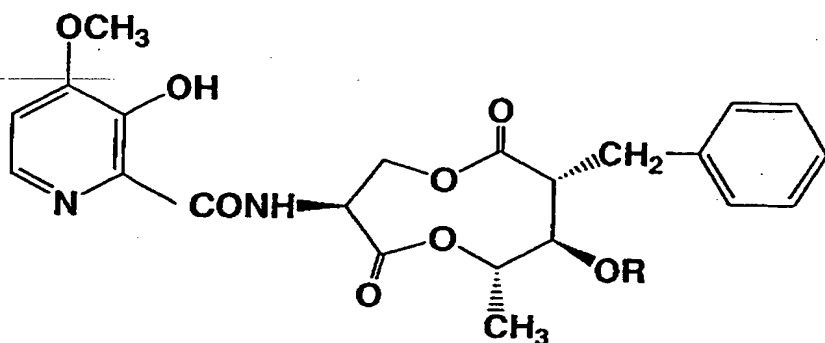
法が知られている。すなわち、先ず五塩化リンなどのクロル化剤で対応するイミノクロリドとし、次いでメタノールなどの低級アルコールと処理することによりイミノエーテルが生成、最後に水処理することによって、高収率でアシル基が切断された遊離アミノ体を得られる。

【0029】

本発明者らは、この手法をUK-2に適用し、目的とするアミノ体（UK-2から得られるアミノ体を一般的に化合物記号UK-2-28Lとし、例えばUK-2Aからの場合UK-2A-28Lとする）を得ることに成功した。UK-2、アンチマイシン類などにみられる化学的に非常に不安定な9員環ジラクトン構造を有する化合物での最初の成功例である。

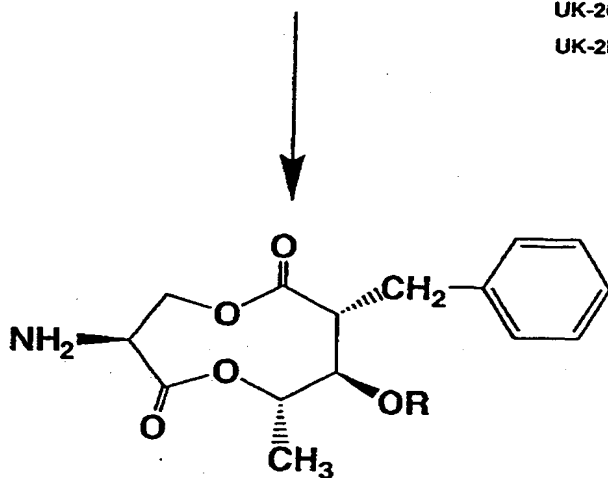
【0030】

【化 7】



UK-2

UK-2A	R = -COCH(CH ₃) ₂
UK-2B	R = -COC(CH ₃)=CHCH ₃
UK-2C	R = -COCH ₂ CH(CH ₃) ₂
UK-2D	R = -COCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃



UK-2-28L

UK-2A-28L	R = -COCH(CH ₃) ₂
UK-2B-28L	R = -COC(CH ₃)=CHCH ₃
UK-2C-28L	R = -COCH ₂ CH(CH ₃) ₂
UK-2D-28L	R = -COCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃

【0031】

このカルボン酸アミド切断反応を更に具体的に説明する。UK-2を不活性有機溶媒に溶解し、1モル当量～10モル当量、好ましくは2モル当量～3モル当量のクロル化剤をくわえて1時間～5時間、好ましくは1～3時間、0℃～80℃、好ましくは30℃～40℃の反応温度で加熱還流し反応させる。これにより対応するイミノクロル体が形成される。反応終了後、反応液を-30℃～-20℃まで冷却する

。これに、出発物質であるUK-2の10倍量～100倍量の低級アルコール（0℃～5℃に冷却した）をくわえて1時間～15時間、好ましくは2時間～3時間、0℃～50℃、好ましくは15℃～25℃で反応させる。これにより対応するイミノエーテル体が形成される。イミノエーテル体は水との処理により容易に加水分解を受けて、目的のアミノ体が生成する。クロル化剤としては五塩化リンが、低級アルコールとしてはメタノール、エタノール、*n*-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、*n*-ブチルアルコール、イソブチルアルコールがそれぞれの代表的な例として挙げられるが、これらに特に限定されるものではない。

【0032】

このようにして得られた9員環ジラクトン・アミノ化合物UK-2-28Lは遊離アミノ基とジラクトン構造が共存していることから、この形での単離精製操作や長期間保存には問題がある。遊離アミノ基部分を塩例えばp-トルエンスルホン酸塩や塩酸塩として、また導入かつ脱離の容易な保護基、例えばベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、*t*-ブチルオキシカルボニル基などで保護した形で精製単離して保存し、使用直前に又は反応系内で遊離アミノ基に戻して、縮合反応に供することが望ましい。

【0033】

(2) UK-2-28Lのアシル化による抗真菌性化合物の合成法

UK-2-28Lは、ほとんど任意のカルボン酸、カルボン酸クロリド、カルボン酸無水物、又はカルボン酸活性エステルなどと容易に反応して対応するカルボン酸アミド化合物を与える。カルボン酸の場合には、不活性溶媒中、脱水縮合試薬との処理によりカルボン酸アミド化合物を与える。本発明の化合物合成にも通常よく知られている脱水縮合試薬のほとんどを使用することができる。ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミドと1-ヒドロキシベンゾトリアゾールとの併用などが代表例である。また、カルボン酸の反応性をあらかじめ活性化させようとする場合、塩化チオニルや五塩化リンなどで酸クロリド、クロル炭酸エステルやオキシ塩化リンなどとの酸無水物、N-ヒドロキシコハク

酸イミドや2-メルカプトベンズチアゾールとの縮合による活性エステルなどにするのが一般的である。これらの手法は本発明の化合物合成にも適用でき、これのカルボン酸活性化体を不活性溶媒中、中性又は弱塩基性条件下UK-2-28Lと反応させて、容易に目的のカルボン酸アミド類を与える。

【0034】

これらのカルボン酸アミド類は強い抗真菌活性を示し、また各種植物病に対して、薬害なく優れた予防あるいは治療効果を有することが実証された。特にアミド基が結合する炭素に隣接する炭素に水酸基を持ち、かつ1つ以上の窒素を環構成原子とする複素環カルボン酸誘導体、無置換又は3位、5位が含窒素基（ニトロ基、ホルミルアミノ基、N，N-ジメチルアミノ基など）、クロルなどで置換されたサリチル酸誘導体が特に高い活性を示した。

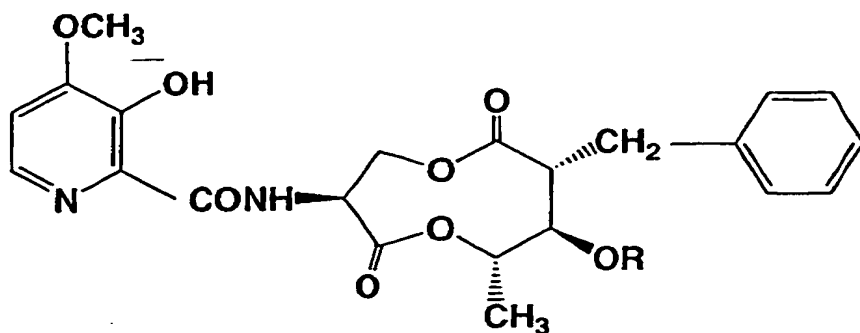
【0035】

(3) UK-2の3'位水酸基のアシル化による抗真菌性化合物の合成法

発酵生産物UK-2は優れた抗真菌活性を有するものの、光に対する安定性に乏しく農薬としての使用に問題を抱えていた。本発明者らは3'位の水酸基をアシル基で保護することにより、光安定性を著しく改善できることを見出した。

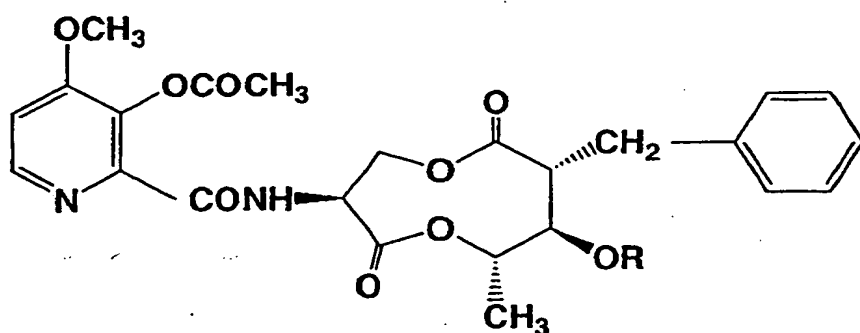
【0036】

【化 8】



UK-2

UK-2A	R = -COCH(CH ₃) ₂
UK-2B	R = -COC(CH ₃)=CHCH ₃
UK-2C	R = -COCH ₂ CH(CH ₃) ₂
UK-2D	R = -COCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃



Acetyl-UK-2

Acetyl-UK-2A	R = -COCH(CH ₃) ₂
Acetyl-UK-2B	R = -COC(CH ₃)=CHCH ₃
Acetyl-UK-2C	R = -COCH ₂ CH(CH ₃) ₂
Acetyl-UK-2D	R = -COCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃

【0037】

上記アシル体は、UK-2 に対し通常汎用されている水酸基のアシル化法を用いることにより、ほぼ定量的収率で得られる。具体的には塩化メチレン、クロロホルム、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフランなどの不活性溶媒中又は無溶媒で無水酢酸、無水プロピオン酸、無水安息香酸などのカルボン酸無水物とピリジン、トリエチルアミンなどの第3級有機塩基との組み合わせ、塩化アセチル、塩化プロピオニル、塩化ピバロイル、塩化ベンゾイル、コハク酸クロリドなどの酸

塩化物と上記第3級有機塩基との組み合わせ、また遊離カルボン酸類とジシクロヘキシルカルボジイミドなどの脱水縮合剤との組み合わせなどが有用であるが、それらに特に限定されるわけではなく、既知の水酸基アシル化法のほとんどを適用することができる。

【0038】

このようにして得られたアシル体は今回試験した結果、光安定性に優れているばかりでなく、高い抗真菌活性を維持しており、農薬としての使用の見地からは総合的にUK-2に優るものと云える。

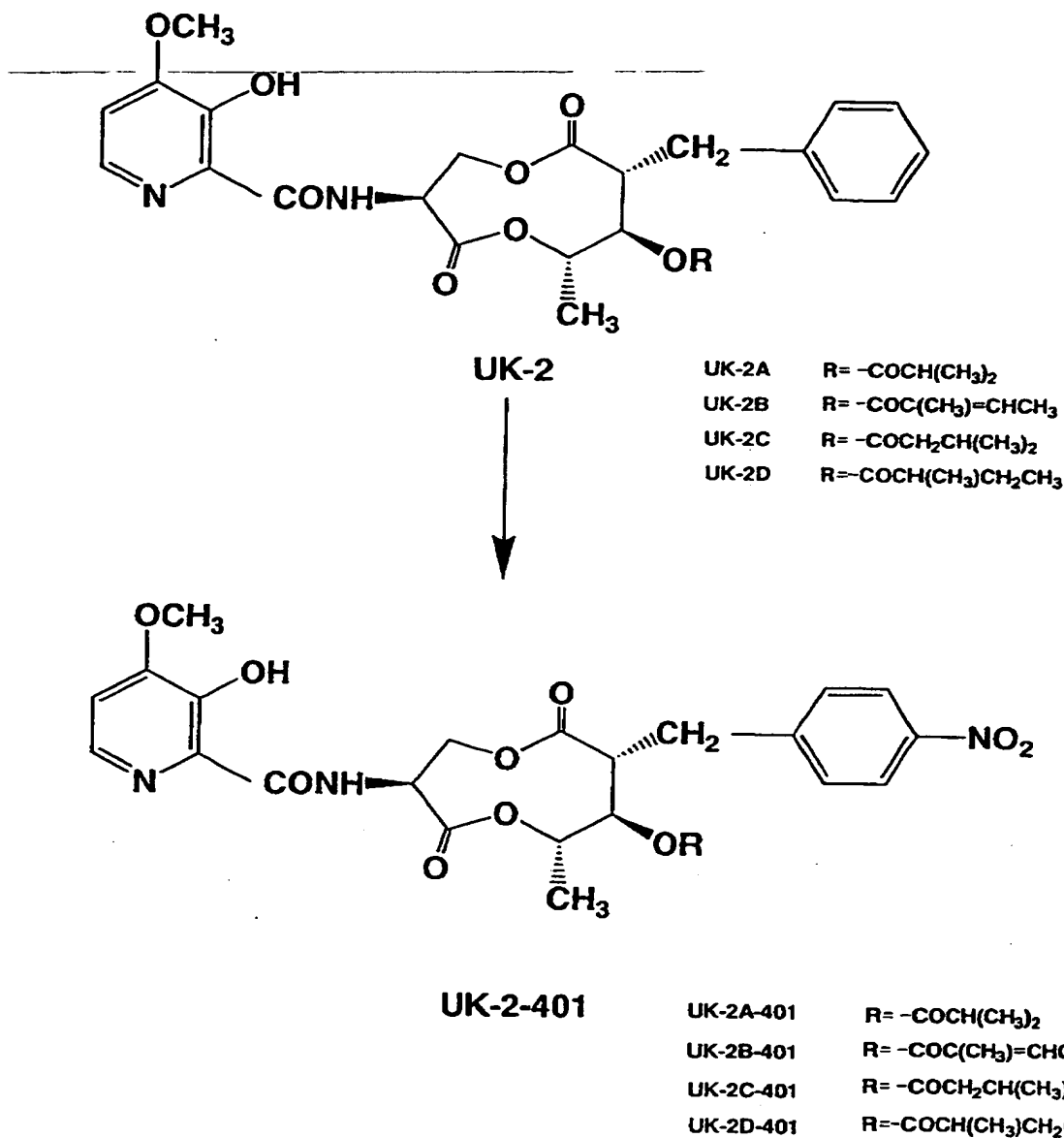
【0039】

(4) UK-2の2位ベンジル基のベンゼン環の化学修飾による抗真菌性化合物の合成法

UK-2は9員環ラク톤の2位にベンジル基を有することが化学構造上の大きな特徴の1つであり、アンチマイシン類との相違点ともなっている。
本発明者らは、このベンジル基のベンゼン環に対して芳香環上の求電子ニトロ置換反応を試み、分解を起こすことなく、またピリジン環などへの副反応も起こすことなく、目的とするベンゼン環（パラ位）に選択的にニトロ基の導入された化合物を高収率で得ることに成功した。ニトロ化試薬と反応条件としては、通常汎用されているもののうち、低温（-20℃～-50℃）で塩化メチレンやクロロホルム中、強力ニトロ化剤である発煙硝酸と1時間～2時間処理することにより、非常によい結果を与えることが判明した。

【0040】

【化 9】



【0041】

このようにして得られたニトロ化合物に対しては、通常の芳香族ニトロ化合物に対して行える化学変換を適用することができる。具体的には上記ニトロ化合物のアミノ化合物への還元、更にはそのアミノ化合物のN-アシル化（ホルミル化やアセチル化など）やN-アルキル化（N、N-ジメチル化やN、N-ジエチル化など）などである。

【0042】

これらの化学変換により得られた本発明化合物は強い抗真菌活性や各種植物病に優れた予防あるいは治療効果を有していることが種々の試験の結果明らかとなったことから、本化合物に感受性を有する真菌が原因である真菌感染症治療用の抗真菌剤をはじめ、農園芸用抗真菌剤又は工業用抗真菌剤として使用することが可能である。

【0043】

本発明の化合物を真菌感染症治療用の抗真菌剤として使用するには、種々の投与形態に合わせて、本発明の化合物を公知の医薬品用担体とを組み合わせる製剤化すればよい。このような投与形態としては皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、座薬などによる経口投与あるいは錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤などによる経口投与の全身投与のほか、軟膏剤、ローション剤、陰座薬などの局所投与の形態を例示することができる。

【0044】

本発明の化合物を農園芸用抗真菌剤として使用するには、種々の投与形態に合わせて、本発明の化合物を公知の担体及び必要に応じて公知の補助剤とを組み合わせる製剤化すればよい。このような製剤形態の例としては、粉剤、顆粒剤などの固形剤、溶液、乳剤、懸濁剤、エアゾール剤などの液剤を例示することができる。このような農園芸用抗真菌剤は、本発明化合物に感受性を有する植物病原菌が原因である病害の防除に使用することができる。

【0045】

本発明の化合物を工業用抗真菌剤として使用するには、種々の使用形態に合わせて、本発明の化合物を公知の担体及び必要に応じて公知の補助剤とを組み合わせる製剤化すればよい。このような工業用抗真菌剤は、一般産業用製品及びこれらの製品の製造工程中で問題となる有害真菌の繁殖を防御し、有害真菌の汚染を防止するために使用されるものであり、具体的には木材の表面汚染を防止する防黴剤、木材製品の腐朽菌対策剤、塗料に添加する防腐・防黴剤、壁装剤、高分子加工時に添加する防黴剤、皮革、繊維及び織物の加工に用いる防黴剤などを例示することができる。

【0046】

【実施例】

以下、本発明を実施例及び試験例により説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0047】

実施例 1 (2R,3R,4S,7S)-7-Amino-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione 及びその p-トルエンスルホン酸塩 (化合物記号 UK-2A-28L 及び UK-2A-29L、一般式 (1) で R_1 がイソブチリル基、 R_2 が水素である化合物)

UK-2A 500mg を塩化メチレン 50mL に溶解し、氷冷下ピリジン 0.15mL と五塩化リン 395mg をくわえて 1.5 時間加熱還流する。-30℃ に冷却した後、あらかじめ 0℃ に冷却したメタノール 50mL をくわえて 15 時間反応した。あらかじめ 0℃ に冷却した塩化メチレン 200mL と飽和重炭酸曹達水 150mL をくわえて分液し、更に水層をジクロロメタン 20mL で 2 回抽出して、合併した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル 50mL に溶かし、p-トルエンスルホン酸 1 水和物 180mg の酢酸エチル (50mL) 溶液を室温にて加えた。析出してきた表題化合物 UK-2A-29L を濾取した。収量 232mg (収率 45%)。

【0048】

UK-2A-29L 87mg を塩化メチレンと 5% 重炭酸曹達水との混液に溶解し、分液して有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮し、表題化合物 UK-2A-28L 51mg (収率 86%) を得た。

【0049】

化合物 UK-2A-29L

$^1\text{H-NMR}((\text{CD}_3)_2\text{SO})$: $\delta = 1.17$ (6H, d, $J = 7.0$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.32 (3H, d, $J = 5.86$, $4-\text{CH}_3$), 2.30 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$), $2.60 \sim 2.80$ (3H, m, $J = 7.0$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), $3.00 \sim 3.20$ (1H, m, H-2), 3.50 (1H, bs, H-8), 4.52 (1H, dd, $J = 5.5, 8.4$, H-8), $4.90 \sim 5.20$ (3H, m, H-3, 4, 7),

7.11 (2 H, d, $J=7.6$, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$), 7.14~7.30 (5 H, m, C_6H_5), 7.48 (2 H, d, $J=8.1$, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$)

【0050】

化合物UK-2A-28L

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : $\delta=1.22$ (6 H, d, $J=7.0$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.32 (3 H, d, $J=6.1$, 4- CH_3), 2.60 (1 H, septet, $J=7.0$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.76 (1 H, dd, $J=13.4$, 4.3, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 2.81 (1 H, dd, $J=13.4$, 9.5, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.02 (1 H, td, $J=4.3$, 9.5, H-2), 3.82 (1 H, bs, H-8), 4.41 (1 H, bs, NH_2), 4.51 (1 H, bs, NH_2), 4.70~5.30 (4 H, m, H-3, 4, 7, 8), 7.11~7.23 (5 H, m, C_6H_5)

MS (EI) : $m/z=363$ (M)

【0051】

実施例 2 (2R,3R,4S,7S)-7-Benzylloxycarbonylamino-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione (化合物記号UK-2A-27L、一般式(1)で R_1 がイソブチリル基、 R_2 がベンジルオキシカルボニル基である化合物)

UK-2A 100mg を塩化メチレン10mLに溶解し、氷冷下ピリジン32mgと五塩化リン83mgをくわえて、1.5時間加熱還流した。次いで -30°C に冷却した後、あらかじめ 0°C に冷却したメタノール10mLをくわえて室温で3時間反応した。反応液にあらかじめ 0°C に冷却した塩化メチレン50mLと飽和重炭酸曹達水50mLをくわえて分液し、更に水層をジクロロメタン20mLで2回抽出して、合併した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣を塩化メチレン5mLに溶解し、氷冷下ピリジン46 μL と塩化ベンジルオキシカルボニル84 μL をくわえて室温で20分反応した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=3：1)にて精製し、表題化合物45mg(収率48%)を得た。

【0052】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta=1.23$ (6 H, d, $J=6.8$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

), 1.29 (3 H, d, J=6.2, 4-CH₃), 2.50~2.80 (2 H, m, CH (C H₃)₂, CH₂C₆H₅), 2.80~3.00 (2 H, m, CH₂C₆H₅, H-2), 3.45 (1 H, bs, H-8), 4.80~5.00 (2 H, m, H-4, 7), 5.09 (2 H, s, C₆H₅CH₂OCO), 5.00~5.30 (2 H, m, H-3, 8), 5.45 (1 H, d, J=7.8, CONH), 7.09~7.33 (10H, m, C₆H₅×2)

MS (EI) : m/z=497 (M)

【0053】

実施例3 (2R,3R,4S,7S)-7-Amino-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione tosylate (化合物記号UK-2A-28L、一般式(1)でR₁がイソブチリル基、R₂が水素である化合物)

実施例1におけるメタノールをイソブタノールに替えて、同様の方法にて表題化合物(収率41%)を得た。

【0054】

実施例4 (2R,3R,4S,7S)-7-(2-Hydroxynicotinylamino)-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione (化合物記号UK-2A-001、一般式(1)におけるR₁がイソブチリル基、R₂が2-ヒドロキシニコチニル基である化合物)

UK-2A-29L 40mg、2-ヒドロキシニコチン酸20mg及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール20mgをピリジン2mLに溶解し、これに1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩29mgのTHF溶液(2mL)をくわえて、室温で3時間反応した。反応液にジクロロメタンと水をくわえて分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=4:1)にて精製し、表題化合物28mg(収率78%)を得た。

【0055】

¹H-NMR (CDCl₃) : δ=1.24 (6 H, d, J=7.0, CH (CH₃)₂), 1.32 (3 H, d, J=6.2, 4-CH₃), 2.58~2.73 (2 H, m, CH (CH₃)₂, CH₂C₆H₅), 2.89~3.05 (2 H, m, H-2, CH₂C₆H₅), 3.63 (1 H, bs, H-8), 4.94~5.00 (1 H, m, H-4), 5.18~5.25 (2

H, m, H-3, H-7), 5.40 (1H, bs, H-8), 6.55 (1H, t, J=6.8, H-5'), 7.12~7.29 (5H, m, C₆H₅), 7.63 (1H, dd, J=6.8, 2.2, H-4'), 8.57 (1H, dd, J=6.8, 2.2, H-6'), 10.31 (1H, d, CONH, J=6.8), 12.78 (1H, s, OH)

MS (TSP) : m/z = 485 (M+H)

【0056】

実施例5 (2R,3R,4S,7S)-7-(3-Methoxysalicylamino)-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione (化合物記号UK-2A-002、一般式(1)におけるR₁がイソブチリル基、R₂が3-メトキシサリチル基である化合物)

実施例4における2-ヒドロキシニコチン酸を3-メトキシサリチル酸に替え、同様の方法にて表題化合物(収率74%)を得た。

【0057】

¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 1.24 (6H, d, J=7.3, CH(CH₃)₂), 1.33 (3H, d, J=6.5, 4-CH₃), 2.60~2.73 (2H, m, CH(CH₃)₂, CH₂C₆H₅), 2.92~3.05 (2H, m, H-2, CH₂C₆H₅), 3.63 (1H, bs, H-8), 3.90 (3H, s, OCH₃), 4.90~5.26 (3H, m, H-3, 4, 7), 5.18~5.25 (2H, m, H-3, H-7), 5.45 (1H, bs, H-8), 6.81~7.29 (8H, m, aromatic), 7.46 (1H, d, J=6.5, CONH), 10.75 (1H, s, OH)

MS (TSP) : m/z = 514 (M+H)

【0058】

実施例6 (2R,3R,4S,7S)-7-(6-Hydroxypicolinylamino)-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione (化合物記号UK-2A-005、一般式(1)におけるR₁がイソブチリル基、R₂が6-ヒドロキシピコリニル基である化合物)

実施例4における2-ヒドロキシニコチン酸を6-ヒドロキシピコリン酸に替え、同様の方法にて表題化合物(収率52%)を得た。

【0059】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.05 \sim 1.34$ (9H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 4- CH_3), 2.60~2.75 (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 2.87~3.05 (2H, m, H-2, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.73 (1H, bs, H-8), 4.46 (1H, d, OH, $J=8.9$), 4.94~5.00 (1H, m, H-4), 5.18~5.32 (3H, m, H-3, 7, 8), 6.78 (1H, d, $J=8.9$, aromatic (pyridine ring)), 7.12~7.30 (8H, m, aromatic (pyridine ring, C_6H_5)), 7.58 (1H, dd, $J=7.0, 2.2$, aromatic (pyridine ring)), 8.18 (1H, d, $J=7.3$, CONH)

MS (TSP) : $m/z = 485$ (M+H)

[0060]

実施例7 (2R,3R,4S,7S)-7-(2,4-Dihydroxypyrimidine-5-carboxylamino)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione (化合物記号UK-2A-006、一般式(1)における R_1 がイソブチリル基、 R_2 が2,4-ジヒドロキシピリミジン-5-カルボキシル基である化合物)

実施例4における2-ヒドロキシニコチン酸を2,4-ジヒドロキシピリミジン-5-カルボン酸に替え、同様の方法にて表題化合物(収率23%)を得た。

[0061]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.05 \sim 1.32$ (9H, m, 4- CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.59~2.72 (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 2.90~3.00 (2H, m, H-2, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.60 (1H, bs, H-8), 4.22 (1H, bd, OH), 4.90~5.40 (4H, m, H-3, 4, 7, 8), 7.11~7.26 (8H, m, C_6H_5), 8.51 (1H, s, aromatic (pyrimidine ring)), 9.29 (1H, d, $J=7.3$, CONH) MS (TSP) : $m/z = 502$ (M+H)

[0062]

実施例8 (2R,3R,4S,7S)-7-(3-Hydroxy-2-methylquinoline-4-carboxylamino)-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione (化合物記号UK-2A-007、一般式(1)における R_1 がイソブチリル基、 R_2 が3-ヒドロキ

シ-2-メチルキノリン-4-カルボキシル基である化合物)

実施例4における2-ヒドロキシニコチン酸を3-ヒドロキシ-2-メチル-4-キノリンカルボン酸に替え、同様の方法にて表題化合物(収率12%)を得た。

【0063】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.20 \sim 1.40$ (9H, 4- CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.77 (3H, s, $\text{CH}_3(\text{quinoline})$), 4.80~5.40 (4H, m, H-3, 4, 7, 8), 6.80~8.00 (10H, m, aromatic, CONH), 11.34 (1H, s, 3'-OH)

MS (TSP) : $m/z = 549$ (M+H)

【0064】

実施例9 (2R,3R,4S,7S)-7-(2-Furoylamino)-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione (化合物記号UK-2A-009、一般式(1)における R_1 がイソブチリル基、 R_2 が2-フロイル基である化合物)

実施例4における2-ヒドロキシニコチン酸を2-焦性粘液酸に替え、同様の方法にて表題化合物(収率50%)を得た。

【0065】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.24$ (6H, dd, $J = 7.1, 1.1$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.32 (3H, d, $J = 6.6$, 4- CH_3), 2.57~2.73 (2H, m, CH_3), 2.88~3.04 (2H, m, H-2, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.57 (1H, bs, H-8), 4.96~5.02 (1H, m, H-4), 5.17~5.24 (2H, m, H-3, 7), 5.38 (1H, bs, H-8), 6.05 (1H, t, $J = 1.7$, aromatic (furan ring)), 7.02 (1H, d, $J = 7.7$, CONH), 7.11~7.29 (6H, m, aromatic (benzene ring, furan ring)), 7.46 (1H, d, $J = 1.7$, aromatic (furan ring))

MS (TSP) : $m/z = 458$ (M+H)

【0066】

実施例10 (2R,3R,4S,7S)-7-(3-Hydroxy-2-quinoxalinecarboxylamino)-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione (化合物記号UK-2

A-010、一般式(1)における R_1 がイソブチリル基、 R_2 が3-ヒドロキシ-2-メチルキノリン-4-カルボキシル基である化合物)

実施例4における2-ヒドロキシニコチン酸を3-ヒドロキシ-2-キノキサリンカルボン酸に替え、同様の方法にて表題化合物(収率27%)を得た。

【0067】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.23 \sim 1.37$ (9H, m, $\text{J} = 7.1, 1.1$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 4- CH_3), $2.60 \sim 2.75$ (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), $2.90 \sim 3.10$ (2H, m, H-2, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.66 (1H, bs, H-8), $4.99 \sim 5.51$ (4H, m, H-3, 4, 7, 8), $7.13 \sim 8.12$ (10H, m, CONH, aromatic (benzenes ring)), 11.78 (1H, s, -OH)

MS (TSP) : $m/z = 536$ (M+H)

【0068】

実施例11 (2R,3R,4S,7S)-7-Salicylamino-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione (化合物記号UK-2A-101、一般式(1)における R_1 がイソブチリル基、 R_2 がサリチル基である化合物)

実施例4における2-ヒドロキシニコチン酸をサリチル酸に替え、同様の方法にて表題化合物(収率42%)を得た。

【0069】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.20 \sim 1.36$ (9H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 4- CH_3), $2.60 \sim 2.80$ (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), $2.91 \sim 3.00$ (2H, m, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, H-2), 3.60 (1H, bs, H-8), $4.98 \sim 5.27$ (3H, m, H-3, 4, 7), 5.45 (1H, bs, H-8), $6.84 \sim 7.44$ (10H, m, aromatic, CONH), 11.80 (1H, s, OH)

MS (TPS) : $m/z = 484$ (M+H)

【0070】

実施例12 (2R,3R,4S,7S)-7-(3-Nitrosalicyl)amino-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione (化合物記号UK-2A-102、一般式(1)における R_1 がイソブチリル基、 R_2 が3-ニトロサリチル基である化合物)

実施例4における2-ヒドロキシニコチン酸を3-ニトロサリチル酸に替え、同様の方法にて表題化合物(収率66%)を得た。

【0071】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.23 \sim 1.37$ (9 H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 4- CH_3), $2.60 \sim 2.80$ (2 H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), $2.80 \sim 3.10$ (2 H, m, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, H-2), 3.60 (1 H, bs, H-8), 4.98 (1 H, bs, H-4), $5.18 \sim 5.30$ (2 H, m, H-3, 7), 5.42 (1 H, bs, H-8), $7.06 \sim 7.29$ (6 H, m, C_6H_5 , H-6'), 8.27 (1 H, d, $J = 7.6$, H-5'), 8.45 (1 H, d, $J = 7.6$, H-4'), 8.76 (1 H, bs, CONH)

MS (TPS) : $m/z = 527$ (M-H)

【0072】

実施例13 (2R,3R,4S,7S)-7-(3-Aminosalicyl)amino-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione (化合物記号UK-2A-103、一般式(1)における R_1 がイソブチリル基、 R_2 が3-アミノサリチル基である化合物)

UK-2A-102 50mg をメタノール25mL に溶解し、10%パラジウム炭素5mg をくわえて、室温常圧にて1時間水素添加した。触媒を濾去した後、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)にて精製し、表題化合物16mg (収率34%)を得た。

【0073】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.23$ (6 H, d, $J = 7.3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.33 (3 H, d, $J = 5.9$, 4- CH_3), $2.60 \sim 2.80$ (2 H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), $2.92 \sim 3.00$ (2 H, m, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, H-2), 3.60 (1 H, bs, H-8), 4.00 (2 H, bs, NH_2), 4.98 (1 H, bs, H-4), $5.00 \sim 5.50$ (2 H, m, H-3, 4, 7, 8), 5.42 (1 H, bs, H-8), $6.66 \sim 7.29$ (9 H, m, aromatic, CONH), 12.00 (1 H, s, OH)

MS (TSP) : $m/z = 499$ (M+H)

【0074】

実施例14 (2R,3R,4S,7S)-7-(3-Formylaminosalicyl)amino-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione (化合物記号UK-2A-104、一般式(1)におけるR₁がイソブチリル基、R₂が3-ホルミルアミノサリチル基である化合物)

UK-2A-103 8.8mg を塩化メチレン 1 mL に溶解し、蟻酸 0.5 mL 次いで無水酢酸 0.1 mL をくわえて、室温で 30 分反応した。塩化メチレンと水をくわえて分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1）にて精製し、表題化合物 4.2mg（収率 44%）を得た。

【0075】

¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 1.20~1.40 (9 H, m, CH (CH₃)₂, 4-CH₃), 2.60~2.80 (2 H, m, CH (CH₃)₂, CH₂C₆H₅), 2.80~3.10 (2 H, m, CH₂C₆H₅, H-2), 3.59 (1 H, bs, H-8), 5.00~5.26 (4 H, m, H-3, 4, 7, 8), 6.66~7.29 (8 H, m, aromatic), 12.00 (1 H, s, OH)

MS (TSP) : m/z = 527 (M+H)

【0076】

実施例15 (2R,3R,4S,7S)-7-(5-Nitrosalicyl)amino-2-benzyl-5,9-dioxo-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione (化合物記号UK-2A-105、一般式(1)におけるR₁がイソブチリル基、R₂が5-ニトロサリチル基である化合物)

実施例4における2-ヒドロキシニコチン酸を5-ニトロサリチル酸に替え、同様の方法にて表題化合物（収率 84%）を得た。

【0077】

¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 1.22~1.43 (9 H, m, CH (CH₃)₂, 4-CH₃), 2.61~2.75 (2 H, m, CH (CH₃)₂, CH₂C₆H₅), 2.90~3.01 (2 H, m, CH₂C₆H₅, H-2), 3.68 (1 H, bs, H-8), 4.90~5.40 (4 H, m, H-3, 4, 7, 8), 7.00~7.30 (6 H, m, H-3'), 7.58 (1 H, d, J=6.5, CONH), 8.27 (1 H, dd, J=8.9, 2.2, H-4'), 8.46 (1 H, d, J=2.2, H-6')

MS (TSP) : $m/z = 527$ (M-H)

【0078】

実施例16 (2R,3R,4S,7S)-7-(5-Aminosalicyl)amino-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione (化合物記号UK-2A-106、一般式(1)における R_1 がイソブチリル基、 R_2 が5-アミノサリチル基である化合物)

実施例12におけるUK-2A-102をUK-2A-105に替え、同様の方法にて表題化合物(収率49%)を得た。

【0079】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.20 \sim 1.40$ (9H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 4- CH_3), 2.58~2.80 (2H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 2.88~3.04 (2H, m, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, H-2), 3.58 (1H, bs, H-8), 4.90~5.40 (4H, m, H-3, 4, 7, 8), 6.70~7.30 (9H, m, aromatic, CONH)

MS (TSP) : $m/z = 499$ (M+H)

【0080】

実施例17 (2R,3R,4S,7S)-7-(4-Chlorosalicyl)amino-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione (化合物記号UK-2A-109、一般式(1)における R_1 がイソブチリル基、 R_2 が4-クロロサリチル基である化合物)

実施例4における2-ヒドロキシニコチン酸を4-クロロサリチル酸に替え、同様の方法にて表題化合物(収率26%)を得た。

【0081】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 1.23$ (6H, d, $J=7.0$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.34 (3H, d, $J=6.5$, 4- CH_3), 2.40~3.00 (4H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, H-2), 3.60 (1H, bs, H-8), 4.90~5.60 (4H, m, H-3, 4, 7, 8), 6.83~7.36 (9H, m, aromatic, CONH), 11.99 (1H, s, OH)

MS (TSP) : $m/z = 518$ (M+H)

【0082】

実施例18 (2R,3R,4S,7S)-7-(5-Chlorosalicyl)amino-2-benzyl-5,9-dioxa-3-isobutyryloxy-4-methyl-1,6-cyclononanedione